FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1937

N° 454

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Georges POUVREAU

Né le 30 avril 1910 à Archiguy (Vienne)

ÉTUDE

sur le

TRAITEMENT BIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE

PRINCIPES ET METHODES

Président : M. Fernand BEZANÇON, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ECOLE DE MEDECINE

1937

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937 — THESE — N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Georges POUVREAU

Né le 30 avril 1910 à Archiguy (Vienne)

ÉTUDE

sur le

TRAITEMENT BIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE

PRINCIPES ET METHODES

Président : M. Fernand BEZANÇON, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ECOLE DE MEDECINE

1937

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER. CARNOT. CLERC. Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Cliniqu chirurgicale	CUNEO. GOSSET. GREGOIRE. LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE. MULON. OLIVIER. VERNE.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.
AMELINE ..... Pathologie chirurgicale
BARIETY ..... Pathologie médicale.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.
BERNARD (E).. Pathologie médicale.
JUSTIN-BESANÇON, Hydrologie.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BULLIARD..... Histologie.
CATHALA ..... Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
COSTE..... Pathologie médicale.
DOGNON..... Physique.
FEY..... Urologie.
FUNCK..... Pathologie chirurgicale
GALLIARD..... Parasitologie.
GASTINEL ..... Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
DE GENNES.... Pathologie médicale.
GAYET..... Physiologie.
GIROUD..... Histologie.
HAGUENEAU... Pathologie médicale.
HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
HAZARD..... Pharmacologie.
HUGUENIN..... Anatomie pathologique
JOANNON..... Hygiène.
LABBE (Henri). Chimie biologique.
LACOMME..... Obstétrique.

MM.
LANTUEJOUL.. Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
LELONG ..... Pathologie médicale.
LEMAIRE .... Pathologie expérimentale.
LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale
Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiâtrie.
MENEGAUX.... Pathologie chirurgicale
MOLLARET .... Pathologie médicale.
MOREAU..... Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
MOUQUIN..... Pathologie médicale.
OBERLING..... Anatomie pathologique
PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
PIEDELIEVRE . Médecine légale.
PORTES..... Obstétrique.
RENARD ..... Ophtatmologie.
RICHET..... Physiologie.
SANNIE..... Chimie biologique.
SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
TROISIER ..... Pathologie expérimentale
TURPIN..... Pathologie médicale.
VIGNES..... Obstétrique.
WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM.
ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
BUSQUET..... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.
LEROUX ..... Anatomie pathologique
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
PHILIBERT .... Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE . Clinique médicale.
AUBERTIN..... Clinique médicale.
BRULE ..... Clinique médicale.
CHABROL ..... Clinique médicale.
CHIRAY ..... Clinique médicale.
DONZELOT ..... Clinique médicale.
DUVOIR ..... Clinique médicale.
LIAN ..... Clinique médicale.
PASTEUR-VALLERY-RADOT Clinique médicale.
SEZARY ..... Clinique médicale.

MM.
BASSET ..... Clinique chirurgicale.
BROCQ ..... Clinique chirurgicale.
CADENAT ..... Clinique chirurgicale.
GATELLIER .... Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale
MOURE ..... Clinique chirurgicale.
QUENU..... Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ .... Clinique chirurgicale.
VELTER ..... Clinique chirurgicale.

MM.
ECALLE..... Clinique obstétricale.
GUENIOT..... Clinique obstétricale.
LE LORIER ..... Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé..... Microbiologie.
RUPPE..... Stomatologie.
WEILL-HALLE ..... Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

AUX MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

PROFESSEUR DE CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL LAENNEC
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.
Hommage respectueux.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
DE POITIERS ET DE PARIS

AVANT-PROPOS

Tous les grands bactériologistes qui se sont engagés dans les voies ouvertes par Pasteur ont conçu le rêve de créer une méthode de traitement spécifique de la tuberculose. On pouvait en effet espérer qu'une telle méthode biologique pourra un jour faire disparaître la tuberculose de la surface de la terre, comme certaines maladies infectieuses sont déjà en voie de disparition.

Malheureusement, les faits devaient interdire un tel espoir. Alors que les méthodes biologiques se sont révélées d'une très grande efficacité dans la lutte contre les maladies infectieuses aiguës, elles semblent à peu près inopérantes dans les infections chroniques. Ainsi, la syphilis ne pourra être vaincue que grâce à la chimiothérapie, ainsi que les maladies parasitaires chroniques.

On ne peut néanmoins pas renoncer complètement à tout essai dans ce sens, d'autant plus que la biologie du bacille tuberculeux nous reste encore en grande partie inconnue. D'un autre côté, il y a des essais

actuellement en cours dont les résultats ne pourront être appréciés que dans quelques années. Il en est ainsi de la vaccination par le B.C.G. Etant donné cette difficulté d'appréciation, nous avons décidé de laisser de côté complètement dans notre travail le problème du B.C.G. qui mériterait à lui seul plusieurs volumes.

Il nous a semblé intéressant de procéder à une mise au point de la question des traitements biologiques de la tuberculose au moment où celle-ci semble être arrivée à un point mort. Il faudrait en effet voir si, avec les principes actuels, on peut espérer quelque chose ou bien si seul un renouvellement complet des idées peut apporter du nouveau.

Nous avons, dans ce but, procédé à une revue des principales méthodes employées jusqu'à ce jour, en étudiant brièvement leur principe et leurs résultats. Certes, une telle mise au point n'est pas encourageante et pourrait inciter à abandonner toute tentative thérapeutique dans ce sens. Nous avons cependant noté que beaucoup d'auteurs obtiennent des résultats intéressants dans les localisations extrapulmonaires de la tuberculose.

Avant d'aborder l'étude des méthodes biologiques, nous avons résumé quelques notions concernant le principe du traitement biologique des maladies infectieuses et l'immunité dans la tuberculose.

A la fin de notre étude analytique, nous avons tenté de dégager quelques conclusions concernant les perspectives d'avenir du traitement biologique de la tuberculose.

***

Nous avons adopté pour notre travail le plan suivant :

I. Le principe du traitement biologique des maladies infectieuses.

II. L'immunité naturelle dans la tuberculose.

III. L'immunité acquise dans la tuberculose.

IV. Action thérapeutique des bacilles tués ou modifiés.

V. La tuberculinothérapie.

VI. Tentatives thérapeutiques à l'aide de diverses toxines.

VII. Sérothérapie antituberculeuse.

VIII. Perspectives du traitement biologique de la tuberculose.

I

LE PRINCIPE DU TRAITEMENT BIOLOGIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES

La thérapeutique biologique spécifique des maladies infectieuses se base essentiellement sur la notion de l'immunité. On peut dire — bien qu'il puisse y avoir des exceptions — que sans immunité, pas de possibilité d'un traitement biologique.

Le prototype de ces traitements est la vaccination antivariolique, pratiquée bien avant qu'on puisse en fournir une interprétation scientifique. Un autre type bien connu est la vaccination antirabique. Par la suite, d'autres méthodes ont vu le jour, utilisant non plus des virus vivants ou modifiés, mais des toxines extraites de ceux-ci par les procédés les plus variés. Sous l'impulsion de Richet et Héricourt, la sérothérapie, basée sur la notion de l'immunisation passive a vu enfin le jour.

Nous allons tenter de clarifier un peu les notion concernant cette importante branche de la thérapeutique. En effet, peu à peu les notions classiques

tendent à changer de sens et l'on emploie les termes vaccin ou sérum avec des significations très éloignées de celle qui leur conviennent. Cela est surtout valable pour la tuberculose, ainsi que l'on pourra le voir plus loin.

Le but essentiel de la thérapeutique biologique anti-infectieuse est de créer chez les sujets un état d'immunité contre un agent pathogène déterminé. Nous ne pouvons entrer ici dans la discussion de la spécificité ou non-spécificité des infections et nous nous en tiendrons à la conception classique de la spécificité étroite qui reste schématiquement vraie.

Nous savons actuellement que l'immunité consiste essentiellement en la présence d'anticorps dans les humeurs. Il est vraisemblable qu'il existe aussi une immunité cellulaire, mais elle semble s'accompagner toujours de la présence de phénomènes humoraux. Certains sujets présentent d'emblée une immunité contre certaines infections, c'est l'immunité naturelle pouvant être soit individuelle soit inhérente à l'espèce animale.

Un individu peut être immunisé contre un germe infectieux par une atteinte antérieure. Or, dans un but thérapeutique on peut communiquer une forme atténuée de la maladie qui désormais protégera contre toute atteinte grave ultérieure. Il peut s'agir aussi

d'une maladie voisine, ce qui est le cas dans la vaccination antivariolique.

Dans une autre catégorie de vaccination, on inocule encore des germes vivants, mais ceux-ci subissent une atténuation de leur virulence grâce à un procédé physique (chauffage) ou chimique (additions d'antiseptique) ou mal défini (vieillissement, passages successifs, etc...).

Dans une troisième série de cas, il s'agit non plus de microbes vivants mais de germes morts donc incapables de se reproduire et n'exposant plus à aucun danger au cas où la vaccination dépasserait son but.

Nous en arrivons enfin au cas où ce n'est pas le microbe qui est injecté mais un extrait de celui-ci. Cet extrait, sous des appellations variées, est censé contenir la fraction antigénique du microbe, sans renfermer les substances pathogènes. Autrement dit, leur injection provoque la formation d'anticorps, sans déterminer la maladie elle-même. On verra qu'un très grand nombre de telles substances ont été mises en œuvre dans la tuberculose.

Telles sont donc les quatre grandes classes de vaccins

a) germes naturellement atténués (variole),

b) germes atténués (rage),

c) germes morts (vaccin antityphique),

d) antigènes (anatoxines, etc...).

***

Alors que les vaccins constituent des agents immunisants actifs, c'est-à-dire provoquant chez le sujet la formation d'anticorps propres, les sérums, par contre font de l'immunité passive. Les sérums thérapeutiques contiennent déjà les anticorps tout faits, formés chez l'animal qui a fourni le sérum. Selon le procédé de fabrication, on peut distinguer des sérums antimicrobiens ou antitoxiques, selon que l'animal a été inoculé par les microbes ou seulement par leur toxine.

Au point de vue pratique, il importe beaucoup plus d'insister sur deux grands groupes de vaccins et de sérums : les agents biologiques préventifs et curatifs. On sait, en effet, qu'en principe les vaccins sont préventifs et les sérums curatifs. En réalité, il semble exister des vaccins curatifs et des sérums surtout préventifs. Il semble que la distinction entre agents curatifs et préventifs dépend surtout de la nature de la maladie et seulement plus accessoirement du mode de préparation de l'agent thérapeutique.

Après avoir brièvement posé ces principes, nous allons voir maintenant dans quelle mesure, ils s'appliquent à la tuberculose.

II

L'IMMUNITÉ NATURELLE DANS LA TUBERCULOSE

Nous venons de voir que la thérapeutique biologique des maladies infectieuses est basée sur la notion de l'immunité. Il nous faut donc voir si la conception courante de l'immunité peut ou non s'appliquer à la tuberculose.

Il ne semble pas que l'immunité naturelle contre la tuberculose existe chez l'homme. On a bien signalé la résistance plus ou moins grande de certaines races, ainsi que de certaines catégories d'individus, mais il s'agit ici de notions relatives. Il est certain que les facteurs de résistance sont très différents chez l'homme, mais ces facteurs sont très complexes et parmi eux l'immunité proprement dite ne joue probablement aucun rôle.

Par contre, il semble exister un assez grand nombre d'espèces animales, complètement réfractaires à l'infection tuberculeuse. Ces faits ont une certaine importance car leur étude permettra peut-être d'analy-

ser les conditions biologiques de la résistance à la bacillose.

Ainsi, la plupart des oiseaux sont toujours exempts de tuberculose. Auclair s'est particulièrement attaché à l'étude de cette immunité naturelle et l'attribue à la présence dans le pancréas des oiseaux d'un anticorps spécifique. Nous reviendrons plus loin sur la méthode thérapeutique à laquelle ont abouti les travaux de cet auteur.

Parmi les mammifères, on a cru que les buffles ne pouvaient être infectés par le bacille de Koch. Selon Lowenstein, ces animaux peuvent être tuberculeux, bien moins souvent que les autres bovidés. On a particulièrement étudié l'immunité antituberculeuse naturelle du gerbille (Meriones shawii) et du spermophile. Selon Dembinski, leur immunité consiste en un emprisonnement local des microbes qui restent cependant vivants mais qui ne peuvent donner naissance à des lésions extensives.

Il est certain qu'il y a beaucoup à attendre de travaux de ce genre, surtout si une telle immunité naturelle s'avère transmissible à l'homme.

III

L'IMMUNITÉ ACQUISE DANS LA TUBERCULOSE

On appelle immunité acquise, la résistance qu'acquiert l'organisme lorsqu'il a subi une première atteinte d'une maladie ou lorsqu'il est sous l'influence d'une immunisation thérapeutique contre celle-ci. L'existence d'une telle immunité dans la tuberculose a fait l'objet d'innombrables travaux qui n'ont guère apporté jusqu'ici la solution du problème.

Toutes les maladies infectieuses ne sont pas immunisantes ; certaines d'entre elles semblent même, par une première atteinte, sensibiliser aux atteintes ultérieures. En ce qui concerne les infections aiguës, on peut dire qu'il y a d'une part des maladies immunisantes, d'autres part des maladies sensibilisantes.

Le problème se présente différemment pour les maladies infectieuses chroniques, en particulier pour la tuberculose. Ces maladies, une fois contractées, durent toute la vie, tout au moins dans le sens biologique. Un tuberculeux, même cliniquement guéri,

reste tuberculeux pour toute la vie. A ce point de vue, on peut grouper ensemble les grandes maladies chroniques, comme la tuberculose, la syphilis, le rhumatisme articulaire aigu, le paludisme, etc... Peut-on parler d'immunité dans ces conditions ?

Selon les travaux récents, exposés par Bordet, par Debré et Bonnet, par J.A. Weil, etc... le problème de l'immunité antituberculeuse peut être schématisée de la façon suivante :

La plupart des individus, en particulier ceux qui vivent dans les agglomérations urbaines, sont mis en contact avec l'agent pathogène de la tuberculose dès les premières années de la vie. Le bacille de Koch pénètre dans leur organisme soit par la voie digestive, comme le veut la théorie de Calmette, soit par la voie respiratoire comme l'admettent d'autres. Cette première atteinte détermine un chancre d'inoculation locale et communique à l'organisme l'aptitude à des réactions allergiques.

On sait que ces réactions consistent essentiellement en une nécrose locale survenant à la suite de toute nouvelle pénétration du microbe. Doit-on interpréter l'allergie comme une réaction de défense tendant à l'élimination du germe ou au contraire comme une réaction d'hypersensibilité ? L'accord est loin d'être fait sur ce point. Certains auteurs, comme Bordet, tendent même à admettre que l'allergie n'a aucun

rapport avec l'immunité et qu'elle constitue un phénomène accessoire. On arrive d'ailleurs ici à un problème de biologie et de pathologie générale : celui des rapports de l'immunité et de l'anaphylaxie.

Nous ne savons même pas si la tuberculose de l'adulte et tout particulièrement la tuberculose pulmonaire est la conséquence d'une réinfection ou bien si elle survient à la suite d'un réveil de l'infection primitive de l'enfance.

Il serait cependant essentiel de savoir s'il existe une immunité dans la tuberculose. Si une telle immunité n'existe pas, il est peut-être illusoire de chercher à l'utiliser dans un but thérapeutique. Si, par contre, elle existe, rien ne permet de ne pas espérer de la créer un jour artificiellement.

A notre avis, il y a déjà là une question fondamentale dont la solution est indispensable pour pouvoir poursuivre de nouvelles recherches pour un traitement biologique spécifique de la tuberculose.

IV

ACTION THÉRAPEUTIQUE DES BACILLES MODIFIÉS OU TUÉS

Les premiers essais de vaccination antituberculeuse remontent à Robert Koch. En injectant au chien des cultures homogènes de bacilles tuberculeux vivants Koch a constaté qu'une seconde injection pratiquée quelques mois après et à une dose supérieure était restée sans effet. Arloing a obtenu des résultats semblables, mais sous cette forme primitive la vaccinothérapie antituberculeuse n'a jamais été appliquée à l'homme. On ne peut en effet exposer les malades aux dangers de l'injection d'une souche virulente de bacille tuberculeux.

Nous n'insisterons que sur les essais qui ont porté sur les bacilles avirulents ou sur les bacilles tués.

***

Dans une première série de faits, il convient de ranger les essais faits avec des bacilles tuberculeux

vivants mais provenant de souches avirulentes pour l'homme.

Le bacille aviaire a été expérimenté par Babes, puis par Courmont et ne semble pas avoir donné de résultats intéressants.

Les essais de Friedmann avec le bacille acidorésistant de la tortue ont donné lieu à un moment donné à un grand mouvement d'enthousiasme. La méthode conserve encore actuellement des partisans, mais ses détracteurs sont également très nombreux. Le procédé de Friedmann a été appliqué à des agglomérations très importantes, en particulier en Hongrie. Szalai, puis Prassin ont montré que la mortalité par tuberculose est descendue de 4, 4 p. 100 à 2, 7 p. 100 en l'espace de huit ans sous l'influence de la vaccination de Friedmann. Dans la masse des faits contradictoires, il est très difficile de se faire une opinion sur le procédé de Friedmann qui n'a d'ailleurs jamais fait l'objet d'études systématiques en France (Nathan).

Nous nous bornons à indiquer ici que le B.C.G. est un bacille tuberculeux atténué par culture sur un milieu bilié (Calmette et Guérin).

***

Malgré l'atténuation, de nombreux auteurs hésitent encore à injecter le bacille tuberculeux vivant. Rappin

insiste sur le fait que la pénétration des microbes vivants créé toujours des petites lésions : « Même non évolutives, guérissables, ces lésions n'en créent-elles pas moins des stigmates, des séquelles anatomiques, blessant en quelque sorte le jeu et les fonctions de l'organe dans lequel elles se sont développées ? ».

Aussi, la plupart des vaccins microbiens actuellement utilisés contre la tuberculose, contiennent-ils des bacilles tués Nous n'insistons pas sur les premiers essais de Koch, répétés par Grancher et Ledoux-Lebard, par Strauss et Gamaléia, etc... Maragliano est l'inventeur d'un vaccin mixte à base de bacilles tués et de tuberculine qui a donné des bons résultats entre les mains de Maragliano, de J. Teissier et plus récemment de Barbara.

Calmette avait préconisé, avant le B.C.G. l'emploi d'un vaccin glycériné. Vallée a utilisé un vaccin iodé mais qui sert seulement à l'immunisation des animaux fournissant le sérum sur lequel nous reviendrons. Rappin emploie un vaccin tué par l'action du flurorure de sodium. Le vaccin de Lange serait également à base de bacilles tués.

Nous insisterons davantage sur les essais d'Auclair. Cet auteur met en présence une culture de bacilles tués avec un extrait pancréatique d'oiseau. Il pense en effet que l'immunité antituberculeuse naturelle des oiseaux est due à la production d'un anticorps

au niveau de leur pancréas. Du fait de leur contact avec l'extrait pancréatique, les bacilles se chargeraient d'un pouvoir immunisant net. Malheureusement, la mort d'Auclair a mis fin à ses travaux qui n'ont pas été repris depuis.

Un des derniers venus parmi les vaccins microbiens tués est celui de Vaudremer. Cet auteur pense que la propriété antigénique ne dépend pas de la tuberculine. Il utilise donc des corps microbiens tués dépourvus de tuberculine. Vaudremer, puis Sézary ont signalé de bons résultats dans les tuberculoses extrapulmonaires.

Nous n'avons pas énuméré toutes les préparations vaccinales utilisées dans la tuberculose car la plupart d'entre elles n'ont plus qu'un intérêt historique. D'ailleurs, il semble que la voie de l'avenir est plutôt dans les vaccins toxiniques plus maniables et plus rationnels.

V

LA TUBERCULINOTHÉRAPIE

Robert Koch avait déjà entrevu la nécessité d'isoler une toxine pour la vaccination de la tuberculose. Ce sont ces toxines dont la première fut préparée par Koch lui-même qui constituent les tuberculines. Depuis une quarantaine d'années, un nombre considérable d'autres tuberculines ont été préparées, par des procédés plus ou moins inspirés du premier. Nous n'insisterons pas ici sur toutes ces tuberculines dont la plupart ne sont plus guère employées, nous allons en indiquer seulement les principales.

Sézary divise les tuberculines en trois classes :

a) les bouillons filtrés, contenant les exotoxines;

b) les émulsions de corps bacillaires, ne contenant que les endotoxines;

c) les tuberculines mixtes.

La tuberculine brute de Koch appartient à la catégorie mixte. bien qu'elle contienne surtout les produits diffusibles. La tuberculine précipitée, également utilisée en France, ne contient que les exotoxines.

Koch avait préparé encore la tuberculine originelle (T.O.K.) qui est un simple filtrat et une émultion microbienne préparée en partant du culot de centrifugation des cultures. La tuberculine de Calmette est une tuberculine mixte, purifiée par précipitation alcoolique. La tuberculine de Beranek est également une tuberculine mixte.

C'est la tuberculine précipitée qui semble avoir l'activité la plus constante d'après Küss.

Dès les premiers essais de Koch on s'est aperçu que l'emploi thérapeutique de la tuberculine est loin d'être exempt de dangers. En effet, si chez un individu normal l'injection de tuberculine ne détermine aucun phénomène local ni général, il n'en est pas de même du tuberculeux. Chez celui-ci, on a pu constater des réactions générales très importantes, parfois des réactions locales pouvant aller jusqu'au phlegmon, mais surtout des réactions focales, consistant en une recrudescence des signes de la tuberculose viscérale.

Ces faits sont faciles à comprendre. La tuberculine est essentiellement le support de l'allergie tuberculeuse Chez le cobaye, son injection donne naissance au phénomène de Koch. Chez l'homme, sa pénétration dans la circulation et sa fixation au niveau des lésions tuberculeuses existantes détermine des faits analogues au phénomène de Koch. On comprend par contre que chez les sujets neufs, ses réactions soient nulles, comme on a pu le voir chez le nourrisson.

Les quelques rares résultats de la tuberculinothérapie ont été obtenus au risque d'accidents et d'aggravations. En France, la tuberculinothérapie n'a jamais eu de très chauds partisans. Elle a même été sévèrement critiquée par L. Bernard et Halbron et surtout par Rist.

Actuellement, les quelques auteurs qui persistent encore à employer la tuberculine, la préconisent à des doses infinitésimales, selon le procédé de Denys. Sahli utilise la voie intradermique, de sorte que la tuberculinothérapie devient une sorte de traitement désensibilisateur, comme la peptone. Tout dernièrement encore Fernbach a publié quelques intéressants résultats de la méthode.

Dans l'ensemble cependant on aime mieux recourir à des toxines douées d'un pouvoir antigénique plus électif.

VI

TENTATIVES THÉRAPEUTIQUES A L'AIDE DE DIVERSES TOXINES

La tuberculine est un mélange de corps extrêmelent complexes au point de vue biologique. Ce qu'il y a de plus sûr c'est que la tuberculine contient la substance qui donne naissance aux phénomènes allergiques. Par contre, il n'est pas du tout démontré que la tuberculine possède un pouvoir vaccinant, dans le sens qu'on attribue à ce terme habituellement. On s'est donc mis à fractionner les tuberculines dans le but d'obtenir des substances ayant un pouvoir antigénique vaccinant et non pas sensibilisant, comme c'est le cas pour les tuberculines proprement dites.

Une première série d'auteurs partent en effet des tuberculines qu'ils soumettent à divers traitements chimiques dans le but d'obtenir des fractions actives au point de vue vaccinal. Deicke et Much ont préconisé ainsi l'emploi de partigènes. Ces partigènes sont des combinaisons des fractions protéiques et lipoïdiques de la tuberculine que l'on emploie selon les indications

fournies par la cutiréaction. Notons que l'emploi des partigènes qui n'a guère dépassé l'Allemagne, y est même aujourd'hui à peu près complètement abandonné (Cheinisse).

***

Une autre série de recherches, partie d'une autre direction, a abouti à ce qu'on peut appeler aujourd'hui l'antigénothérapie. Ces substances sont nées en effet de la recherche d'un antigène pouvant servir dans les réactions biologiques de la tuberculose. On sait en effet que pour établir le diagnostic sérologique, on doit disposer d'un corps qui puisse remplir dans la fixation du complément le rôle de l'antigène.

Les tuberculines ont toujours constitué de médiocres antigènes. La sérologie de la tuberculose a fait des progrès depuis l'antigène de Calmette et Massol. Or, Nègre et Boquet ont réussi à augmenter le pouvoir antigénique d'un extrait de bacille de Koch en utilisant comme solvant l'alcool méthylique.

De nombreux auteurs ont essayé l'antigène méthylique en thérapeutique humaine et ont pu obtenir dans un assez grand nombre de cas des résultats encourageants. Malheureusement, le traitement ne peut guère s'appliquer à la tuberculose pulmonaire (Baillet), bien que d'après Nègre, Boquet et Valtis, il puisse amener une sédation de certains signes fonctionnels.

Les résultats sont plus appréciables dans les adénites tuberculeuses (Courcoux et Bidermann), dans certains épanchements pleuraux (Courcoux et Merklen) ainsi que dans diverses formes de tuberculoses chirurgicales.

Dans le même ordre d'idées, on a expérimenté l'antigène de Besredka à l'œuf qui semble avoir donné quelques résultats dans la tuberculose pulmonaire.

Plus récemment, des expériences ont été faites avec des extraits acétoniques de bacilles de Koch (Nègre, Valtis et Van Deinse) et avec des bacilles enrobés d'huile de paraffine (Couland). Les résultats de ces essais ne sont pas assez nombreux pour qu'on puisse en tenir compte actuellement.

Il nous reste encore un mot à dire de l'allergine de Jousset qui, théoriquement tout au moins, se propose un but opposé à celui des antigènes. Jousset abandonne délibérément la notion de l'immunité anti-tuberculeuse qu'il est inutile de rechercher à son avis. Il vaut mieux se résigner à provoquer et à renforcer l'allergie qui reste un mode de résistance relative de l'organisme à la tuberculose. Il s'accorde néanmoins avec les auteurs de la série précédente à condamner la tuberculine qui n'est qu'un « déchet » du bacille de Koch, dépourvu de toute action thérapeutique.

Le mode de préparation exacte de l'allergine est

inconnu, on sait seulement que c'est un extrait de bacille de Koch, la souche étant soigneusement sélétionnée.

Le mode d'action serait une stimulation de la résistance des foyers tuberculeux. Les succès les plus éclatants de l'allerginothérapie seraient constitués par les méningites tuberculeuses.

Dans l'ensemble, bien que les vaccins toxiniens actuels soient encore assez peu actifs, il semble bien que c'est dans cette voie que l'on doive s'engager dans l'avenir. L'infection tuberculeuse est infiniment plus complexe que ne sont les maladies infectieuses aiguës et pour isoler la substance vaccinante parmi les innombrables corps sécrétés par le bacille tuberculeux, de nombreuses recherches seront encore nécessaires.

VII

SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE

Dès la découverte de l'immunisation passive par Richet et Héricourt la première préoccupation était d'appliquer la méthode au traitement de la tuberculose. C'est même en voulant commencer par le plus difficile que les auteurs français ont manqué l'occasion d'appliquer leur méthode aux maladies infectieuses aiguës.

Actuellement, la sérothérapie antituberculeuse est à peu près abandonnée, tout au moins en thérapeutique humaine. Malgré les nombreuses préparations préconisées, il n'existe en effet aucun sérum réellement actif. Faisons remarquer que le problème de sérothérapie ne pourra être résolu que le jour où l'on pourra vacciner efficacement des animaux contre la tuberculose. En effet, pour qu'un sérum soit efficace, il est indispensable de pouvoir provoquer chez les animaux qui le fournissent un état d'immunité humorale. Or, nous avons vu qu'une telle production d'anticorps n'a pas encore pu être réalisée.

Il y a encore un autre fait sur lequel Calmette et Guérin ont attiré l'attention, c'est que les animaux devraient être immunisés contre le bacille de la tuberculose humaine. En effet, le sérum de bovidé hyperimmunisé contre le bacille bovin ne possède aucune action sur la tuberculose expérimentale du cobaye provoquée par le bacille humain.

***

Le sérum de Maragliano, le premier en date, est le sérum d'animaux qui ont été au préalable injectés par un bouillon filtré de culture virulente et de bacilles de Koch tués par la chaleur. L'auteur reconnaît que son sérum ne contient aucun anticorps et il pense qu'il agit non pas par immunisation passive, mais à la manière d'un antigène.

Le sérum de Marmorek s'inspire de principes plus classiques. Les animaux sont vaccinés par des cultures contenant des bacilles dépourvus de leur enveloppe adipocireuse. Selon l'auteur, cette vaccination se ferait par la véritable toxine du bacille de Koch qui ne serait pas la tuberculine, mais un corps qu'on ne peut mettre en évidence dans les cultures habituelles.

Le sérum de Vallée est un sérum immunisant classique. Les chevaux qui le fournissent sont injectés par des cultures virulentes. Le sérum de Vallée donne

de bons résultats chez les bovidés. On a signalé également quelques heureux résultats chez l'homme.

Le sérum d'Achard, Lannelongue et Gaillard est prélevé sur des animaux vaccinés par une toxine.

Le sérum d'Arloing est, selon Rénon, un sérum antituberculinique, mais ne donne aucun résultat chez l'homme.

Le sérum de Jousset que l'auteur utilise encore dans les tuberculoses aiguës avec septicémie est préparé par injection d'une souche humaine à des chevaux. La sérothérapie, selon Jousset, est indiquée seulement dans la bacillémie. Elle est par contre formellement contre-indiquée dans toutes les lésions tuberculeuses qui relèveraient du traitement par l'allergine.

Le sérum de Spengler est basé sur le principe que les anticorps adhèrent au stroma globulaire. Il constitue donc un extrait globulaire.

Dufour emploie un séro-médicament, constitué par le mélange d'un sérum de lapin immunisé par la tuberculine, et d'urotropine avec du benzoate de soude. L'auteur a présenté des cas guéris à l'aide de ce procédé.

VIII

PERSPECTIVES DU TRAITEMENT BIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE

Arrivé au terme de cette revue des principaux procédés biologiques du traitement de la tuberculose, il nous faut en tirer quelques conclusions, surtout en ce qui concerne l'avenir de ce traitement. En effet, on ne peut guère parler du présent. Il nous faut reconnaître qu'il n'existe aucun procédé sûr. Les quelques résultats favorables que chaque méthode compte à son actif, peuvent aisément être mis sur le compte du hasard, de la coïncidence, de l'effet psychologique, d'un traitement associé, etc... Dans une maladie ayant une évolution aussi irrégulière, un pronostic aussi incertain et qui réserve autant de surprises heureuses ou pénibles que la tuberculose, on ne peut tenir compte de quelques résultats.

Lorsqu'on veut prévoir un peu l'avenir de la thérapeutique biologique de la tuberculose, il faut se poser

deux questions : une telle thérapeutique est-elle possible et si elle est possible dans quelle voie faut-il s'engager.

***

Nous avons déjà dit que la possibilité d'une thérapeutique biologique est avant tout le problème de l'immunité. Il semble que dans le cas de la tuberculose deux phénomènes s'intriquent étroitement : l'immunité d'une part et l'allergie d'autre part, phénomènes qu'il est indispensable de dissocier si l'on veut voir clair dans le problème.

Certes, on peut mettre en doute l'existence de l'immunité et nous avons déjà mentionné des arguments à cet égard. Mais il y a aussi des faits qui parlent en sa faveur. Certaines humeurs de l'organisme sont capables d'avoir, tout au moins « in vitro », une action lytique sur le bacille tuberculeux (Bezançon). Même les sérums dont nous avons cependant vu l'inefficacité thérapeutique possèdent « in vitro » des propriétés agglutinantes ou lysantes, tout comme dans la plupart des maladies infectieuses.

Il n'y a donc pas lieu d'être pessimiste et, pour infiniment plus compliquée qu'elle soit que dans les autres infections, il est vraisemblable que l'immunité antituberculeuse existe.

***

Si cette immunité existe donc, comment la faire naître et comment l'utiliser en thérapeutique. Là encore un problème fondamental : il s'agit de trouver une fraction bacillaire pourvue de propriétés antigéniques et dépourvue de toute action pathogène.

On a vu que les méthodes utilisant des bacilles vivants, morts ou modifiés étaient encore trop complexes pour que les diverses actions y soient dissociées. Ou bien l'atténuation est insuffisante et alors on peut craindre des accidents ou bien les modifications imprimées étaient trop profondes et l'action antigénique est aussi détruite. Il ne faut pas oublier encore la propriété allergisante qui gêne et masque la propriété vaccinale.

Il en est de même des tuberculines dans lesquelles le pouvoir allergique domine sur le pouvoir antigène. A notre avis, c'est donc vers les toxines purifiées que l'avenir va recourir de plus en plus. Notons que les purifications de toxines actuelles sont encore des procédés aveugles, grossiers et empiriques. Tant que nous n'aurons pas fait de progrès en chimie bactérienne, nous ne pouvons guère procéder autrement. Lorsque le chimiste pourra nous dire que telle propriété biologique dépend de telles substances chimiques

nous pourrons isoler ces propriétés et les utiliser pour nos besoins thérapeutiques.

De nombreux travaux sont actuellement en cours sur la chimie du bacille tuberculeux. Ce sont ceux-ci, en apparence éloignés des préoccupations thérapeutiques, qui nous apporteront la solution.

CONCLUSION

1° La thérapeutique biologique des maladies infectieuses est basée essentiellement sur la notion de l'immunité. Celle-ci est très imparfaitement établie pour la tuberculose dans laquelle l'immunité s'intrique étroitement avec l'allergie. Cette incertitude du principe est l'une des causes des insuccès de ces tentatives thérapeutiques.

2° La vaccinothérapie antituberculeuse par le bacille vivant, modifié ou tué ne semble pas avoir donné de résultats intéressants, abstraction faite du B.C.G. sur lequel on ne pourra porter de jugement valable avant quelques années.

3° La tuberculinothérapie est à peu près complètement abandonnée. Les tuberculines, si tant est qu'elles renferment une substance capable de vacciner, sont avant tout des agents de l'allergie.

4° Les tentatives les plus intéressantes sont celles qui veulent utiliser des extraits bacillaires ayant conservé électivement leurs propriétés antigéniques. Néanmoins, les procédés d'extraction actuels sont encore trop sommaires, car on manque de connais-

sances chimiques suffisantes sur la nature des antigènes.

5° Aucun procédé d'immunisation passive ne semble aujourd'hui résister à la critique. Ce n'est que lorsqu'on saura immuniser les animaux contre la tuberculose humaine qu'on pourra récolter un sérum thérapeutique actif.

6° L'avenir de la thérapeutique biologique de la tuberculose dépend avant tout de la notion de l'immunité dans cette maladie et du progrès de nos connaissances chimiques concernant le bacille de Koch.

Vu :
le Doyen,
ROUSSY.

Vu :
Le Président de la thèse :
F. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

CALMETTE. — *L'infection bacillaire*, Paris, 1928.

KOCH. — *Deutsch. Med. Wchschft.*, 15 janvier 1891.

ARLOING. — *J. Physiol. et Path. gén.*, 1903, t. V, p. 677.

RÉNON. — *Monde Méd.*, 5 avril 1912.

CALMETTE et GUÉRIN. — *Ann. Inst. Pasteur*, 25 septembre 1811.

SÉZARY. — *Tuberculinothérapie et sérothérapie antituberculeuse*, Paris, 1912.

RIST. — *Paris Méd.*, 7 février 1914.

NATHAN. — *Presse Méd.*, 1920, n° 83.

CHEINISSE. — *Presse. Méd.*, 1920, n° 91.

LOWENSTEIN. — *Handbuch der tuberkulosetherapie*, Berlin, 1923.

JOUSSET. — *Monde Méd.*, 15 octobre 1930.

NÈGRE et BOQUET. — *Le traitement de la tuberculose par l'antigène méthylique*, Paris, 1932.

BAILLET. — *Soc. Sc. Méd. de Montpellier*, mars 1928.

SAHLI. — *Congrès de Lausanne*, août 1924.

DUFOUR. — *Rev. méd. fr.*, décembre 1929.

PARASSIN. — *Münch. Med. Wchschft.*, 14 février 1930.

BARBARA. — *Arch. di Patol.*, avril 1929.

RAPPIN. — *Gaz. Méd.* Nantes, 1er avril 1931.

BORDET. — *Congrès de La Haye*, 1933.

AUCLAIR. — *Vaccination contre la tuberculose humaine*, Paris, 1930.

BEZANÇON et PHILIBERT. — *Congrès de Bordeaux*, 1931.

Imp. F. Boisseau, Rue du Taur, 34 - Toulouse